

Experimentelle Untersuchung über Therapie des Wundstarrkrampfes mit intravenöser Magnesiuminfusion.

Von

Dr. med. et phil. **Jos. Markwalder.**

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

(Eingegangen am 6. Juli 1916.)

Die Kenntnis der Wirkung parenteral einverleibter Magnesiumsalze erweist sich in ihrem heutigen Bestand als eine wiederholte Bestätigung von Einzelbefunden, die schon in der Frühzeit exakt-experimenteller Forschung aufgefallen waren. Im Hinblick auf die spezielle Frage meiner Untersuchung sei eine kurze Erörterung der historischen Entwicklung der allgemeinen Pharmakologie des Magnesiums vorausgeschickt.

Der Amerikaner Hale¹⁾ war wohl 1823 der erste, der $MgSO_4$ -Lösung intravenös injizierte. Doch hatten Hales zum Teil an ihm selbst ausgeführte Experimente mehr durch die Verwegenheit der Versuchsanordnung imponiert und zu einem Preis der Boylten-Stiftung Veranlassung gegeben. Die Behauptung, daß Unterschiede im Effekt bei verschiedener Einverleibungsart der Medikamente nur quantitativ, nicht aber dem Wesen nach bestehen, fand schon deshalb keine Gläubigen, weil eine Bereicherung des therapeutischen Handelns ausblieb.

Den Auftakt zu einer zielbewußten Erforschung der Wirkungsweise der Metallsalze gab Justus von Liebig²⁾ — bereits auf der Höhe seines wissenschaftlichen Ansehens und in der Sache selbst nachdrücklich von der Autorität Poiseuilles unterstützt — durch seine physikalische Theorie der Erscheinungen auf der Grundlage endosmotischer Vorgänge. In Jollys Laboratorium meinte Aubert³⁾ eine abführende Wirkung auch bei intravenös eingebrachten Salzen nachgewiesen zu haben. Dann sah die Dorpater Schule unter Buchheims⁴⁾ Führung in Resorptionserscheinungen die Lösung der Frage.

Endlich beobachtete 1867 A. Vulpian⁵⁾, der mit Brown-Séquard und Charcot einer Epoche das Gepräge gab, bei Versuchen über die toxische Wirkung verschiedener Metallsalze zum erstenmal vollständige, in Erholung sich lösende Lähmungserscheinungen bei Kaninchen, denen er $MgSO_4$ in Substanz direkt unter die Haut gebracht hatte. Joljet und Cahours⁶⁾ unternahmen die sorgfältige, noch heute methodisch einwandfreie Analyse dieser Phänomene. Sie bestimmten die Toxizität des Mg-Ions als spezifische Noxe der motorischen Nerven. Und indem sie die optimal wirksame, der spontanen Erholung fähige Menge gegenüber der tödlichen Dosis abstuften, beobachteten sie an Hunden und Kaninchen Bilder typischer Lähmung der willkürlichen Bewegungen und einzelner Reflexe. Sie konstatierten das Schwinden der Reizbarkeit der motorischen Nerven und da die direkte Muskelerregbarkeit intakt befunden wurde, setzen Joljet und Cahours die komplexen Vorgänge der Mg-Wirkung in Parallele mit dem analogen Effekt

von Curare. Doch verfielen diese Daten raschem Vergessen. Hay⁷⁾ erkannte zwar eine exquisite Beeinflussung der respiratorischen Funktion, sah aber im wesentlichen nur schwere toxische Wirkung. Ebenso Leubuscher⁸⁾, der die Giftigkeit des Magnesiums durch eine Fällung der Blutglobuline erklärte.

Die Entwicklung der anorganischen Analyse schuf die Möglichkeit zum Aufbau einer Gewebschemie auf der Grundlage quantitativer Methoden. Die Namen Forster, v. Bunge und Herbst verbinden sich mit den anregendsten Ergebnissen der allgemeinen Physiologie der Salze, die dann durch den Anschluß an die Forschungselemente der physikalischen Chemie rasch über die allgemeine Feststellung der Unentbehrlichkeit hinaus zu einer funktionellen Betrachtung der spezifischen Wirkungsweise der einzelnen Salze gedieh. Ringer⁹⁾ konnte zeigen, daß die von Biedermann¹⁰⁾ erstmals beschriebenen Kontraktionen von Froschmuskeln in Kochsalzlösung durch Zugabe von Calcium verschwinden. Mit Rücksicht auf die reiche Fruchtbarkeit, die Mendeljeffs periodisches System der Elemente als Arbeitshypothese bewies, erschien die Annahme schon a priori ebenso interessant wie verständlich, die stets nebeneinander vorkommenden Erdalkalien auf Grund der intimen chemischen Verwandtschaft als Träger von Hemmungsmechanismen im Tierkörper zu präkonisieren. Allerdings wurde schon 1875 von Josef Böhm⁴²⁾ an pflanzenphysiologischen Objekten die antagonistischen Sonderwirkungen zwischen Ca und Mg bewiesen. Gleichzeitig hatte die rationelle Bodenbewirtschaftung im Sinne der Liebig'schen Agrikulturchemie erfahrungsgemäß festgestellt, durch „Gipsen“ die Ertragsfähigkeit von Böden zu steigern, die infolge zu starker Anreicherung von Mg unfruchtbar geworden. Die Feststellungen Böhm's, die als Problem internationales, namentlich praktisches Interesse weckten, wurden 1892 von O. Loew⁴³⁾ neu zusammengefaßt. In neuester Zeit hat Stocklasa⁴⁴⁾ das experimentelle Studium der Mechanik der Salzaufnahme im normalen Bau- und Betriebsstoffwechsel der Pflanze durch die Feststellung physiologisch äquilibrierter Salzlösungen aufzuklären versucht. Doch schienen diese empirisch und theoretisch gesicherten Tatsachen ohne Analogon in der tierischen Biologie zu sein.

In berühmt gewordenen Experimenten an niederen Tieren analysierte Jaques Loeb¹¹⁾ und dessen Schule die maßgebende Bedeutung der Ionen für den Ablauf der Lebensvorgänge. Die bereits angeführten Beobachtungen von S. Ringer, Locke¹²⁾ u. a. wurden in der mannigfaltigsten Weise variiert und es darf nicht wundernehmen, daß durch schematische Verallgemeinerung der frappierenden Versuche die Synthese eines mechanistischen Lebensbegriffs vollendet schien. Im Besonderen sollten die Loeb'schen Ergebnisse hemmende Kräfte in der Wirkung sämtlicher Erdalkalien dartun, so daß wir es, in der Sprache Loeb's, „den Kalk- und Mg-Salzen in unserem Blut verdanken, daß sich unsere Skelettmuskeln nicht rhythmisch kontrahieren wie unser Herz“. (The dynamic of living matter 1906.) Der äußerst interessante Umstand, daß Ausfälle im Kalkstoffwechsel für die Pathogenese bestimmter Formen von Tetanie¹³⁾ verantwortlich gemacht werden können, wird gern in Verbindung mit den Versuchsergebnissen von Loeb gebracht unter der Voraussetzung einer direkten Übertragbarkeit der an niederen Lebewesen gewonnenen Ergebnisse auf höhere Wirbeltiere. Inzwischen ist von Loeb selbst das Schema seiner Behauptungen gelockert worden, und durch Beobachtungen an Medusen von A. G. Mayer¹⁴⁾ und von A. Bethé¹⁵⁾ wurde die erst lückenlos zusammenhängende Kette der Loeb'schen Befunde durchbrochen. In diesem Zusammenhang darf vielleicht auf die allgemeinen ätiologischen Betrachtungen von D. v. Hanse mann¹⁶⁾ verwiesen werden. Wenn z. B.¹⁷⁾ festgestellt wurde, daß die Kochsalzdiurese durch Calcium unterdrückt werden könne, so ist dies nicht unbedingt eine antagonistische Ionenwirkung, sondern die Folge

einer Blutdrucksenkung. Wird letztere vermieden, dann wirkt CaCl_2 intravenös ebenso diuretisch wie NaCl ¹⁸⁾.

Es ist ein Verdienst von S. J. Meltzer¹⁹⁾, das Interesse für die Pharmakologie der Erdalkalien wieder erweckt zu haben, das in zahlreichen Arbeiten von Meltzer und seinen Mitarbeitern Auer und Don R. Joseph u. a. den Niederschlag gefunden. Ausgehend vom Studium der Toxikologie von Kal. chlor. — die durch Annahme der Bildung von Methämoglobin und Zerstörung roter Blutkörperchen ungenügend erklärt schien — beobachtete Meltzer 1900 bei intraperitonealen und intracerebralen Injektionen von K_2SO_4 bzw. MgSO_4 ganz wesensverschiedene Folgezustände: heftige, sehr langdauernde Konvulsionen nach Einverleibung von Kalicarbonat; eine frappante Erschlaffung des ganzen Tieres nach Injektion von 2 Tropfen einer 5proz. MgSO_4 -Lösung. In einem vielseitigen Arbeitsprogramm hat Meltzer zur Physiologie und Pharmakologie des Magnesiums in Versuchen an höheren Wirbeltieren, zum Teil auch an Affen und Menschen Stellung genommen und die Entdeckung der antagonistischen Wirkung des Calciums auf die Hemmungswirkungen des Magnesiums gab dem Problem eine unerwartet neue Orientierung. In zusammenfassenden Darstellungen hat Meltzer selbst die Ergebnisse seiner Arbeiten erörtert und zum System gefügt. Parenterale Zufuhr von $1\text{--}2\text{ g MgSO}_4 + 7\text{ H}_2\text{O}$ pro Kilo Tier bedingt spontan reversible Lähmung der willkürlichen Bewegungen, Aufhebung bzw. starke Herabsetzung aller Reflexe und Anästhesie unter vollem Ausschluß von Reizerscheinungen irgendwelcher Art. Diese durch Mg verursachte Depression, von der die sensible, sensorische und motorische Sphäre gleich stark getroffen werden, kann durch Injektion von Kalksalzen prompt aufgehoben werden. Die Giftwirkung des Mg äußert sich in spezifischer Weise am Atemzentrum, dann folgt die Beeinflussung des Schluck- und endlich des Vasomotorenzentrums.

Von diesen Feststellungen Meltzers gab die Annahme einer zentralen Anästhesie Anlaß zu Widerspruch. Binet²⁰⁾ und nach ihm Wicki²¹⁾ und Bardié²²⁾ vertraten — ganz im Sinne von Joljet und Cahours⁶⁾ — das Curareprinzip als maßgebend für die durch Magnesium erzeugten Hemmungszustände. Gegenüber diesen Einwänden schilderte Meltzer mit anscheinend sehr sinnfälliger Beweiskraft seine Erfahrungen über Mg-Narkosen am Menschen mit unzweifelhaft zentraler Wirkung des Magnesiumsalzes, ohne jeden erkennbaren curareartigen Effekt. Amerikanische Autoren, C. C. Guthrie und A. H. Ryan²³⁾, bestätigen die ausschließliche Lähmung des neuromuskulären Apparates und sprechen den Mg-Salzen spezifisch anästhesierende Eigenschaften ab. H. F. Hyndam und W. E. Mitchener²⁴⁾ konstatierten an Kaninchen in Mg-, Narkose“, daß die motorischen Rindenzentren auf elektrische Reize reagieren. Endlich berichtet Benda²⁵⁾, daß Ca und Mg eine rasche Ermüdbarkeit der nervösen Leitung, sowie eine Verminderung der Anspruchsfähigkeit für Reize gemeinsam sei.

Die chemische Analyse von Tieren, die mit überschüssigen Mg-Dosen vergiftet wurden, stellte eindeutig fest, daß im zentralen Nervensystem eine Anreicherung von Mg nicht stattfindet. Diese von Schütz²⁶⁾ nachgewiesene Tatsache — durch Arbeiten von Mansfeld-Bosanyi²⁷⁾ und von Gensler²⁸⁾ bestätigt — war trotzdem für Starkenstein²⁹⁾ und Stransky³⁰⁾ ein Wegweiser, das auslösende Moment der Mg-Narkose in einer Störung des Ionengleichgewichts zwischen Mg^+ und Ca^+ im Nervensystem bzw. in einer Verschiebung des bestimmten Quotienten $\text{Ca} : \text{Mg}$ im Blutplasma zu suchen. Als besonderes Beweisstück wurde von Starkenstein die schon von Schütz (l. c.) und später auch von Meltzer und Gates beobachtete Vertiefung der Magnesiumwirkung durch calciumfallende Salze — Oxalate, Phosphate — verwertet. Im ganzen wurde das Wesen der Mg-Narkose begründet durch die Annahme von physikochemischen Wechsel-

wirkungen mit den Kolloiden des Zellprotoplasmas: durch Erörterung des Memranbegriffes nach W. Straub³¹⁾ und in Anlehnung an Ideen von Traube und an Hoebbers³²⁾ neue Versuche zur Theorie der Narkose. Auf die Unterschiede prinzipieller Art, die im Verlauf der Narkosewirkung der Magnesiumsalze gegenüber den Narkotica der Fettreihe offenbar werden, hat in einem referierenden Vortrag Cloetta³³⁾ hingewiesen. In jedem Fall fehlen tatsächliche Feststellungen, die eine Theorie dieser komplexen Vorgänge zu gewährleisten vermögen.

Das Interesse für die Pharmakologie der Magnesiumsalze gewann in weiteren Kreisen Boden durch die Verwendung des Mittels zur symptomatischen Bekämpfung der Krampfstände beim Tetanus. Ryan und Guthrie³⁴⁾ haben meines Wissens zum erstenmal Magnesiumsulfat beim tetanuskranken Schaf wirksam in Anwendung gebracht. Der methodische Gebrauch in der Therapie des Menschen war aber erst durch Meltzer³⁵⁾ veranlaßt worden. Auf dem europäischen Kontinent hat Theodor Kocher³⁶⁾ der Methode Eingang verschafft und Kocher gebührt auch das Verdienst, die Klinik der Magnesiumsulfatbehandlung des Starrkrampfes namentlich mittels der intralumbalen Injektion begründet zu haben. Über die praktisch-klinischen Erfahrungen dieser Therapie brachte die medizinische Fachpresse der letzten Jahre wiederholt Mitteilungen³⁷⁾. Sie häuften sich natürlich besonders, als das Auftreten des Wundstarrkrampfes in diesem Kriege dazu aufforderte, neben der kausalen Behandlung durch Antitoxin die Hilfsmittel der palliativen Medikamente zu benützen.

Der aus der gegebenen Zusammenstellung ersichtliche Umstand, daß die Anwendung des Magnesiumsulfats noch ziemlich ausschließlich auf Empirie beruhte, und die theoretischen Grundlagen bisher fast nur allgemein-pharmakologische Einzeltatsachen waren, veranlaßten Prof. Straub, mich für die experimentelle Therapie der Magnesiumbehandlung des Tetanus zu interessieren. Die für die Praxis brauchbaren Ergebnisse hat Straub³⁸⁾ bereits mitgeteilt. Über die ganze Untersuchung wird hier ausführlich berichtet.

Die Abhängigkeit der Phänomene der Magnesiumwirkung von der Art der Einverleibung hat bereits Meltzer³⁵⁾ ermittelt. So ist es bekannt, daß die Methoden der parenteralen Zufuhr der Magnesiumsalze — sei es auf dem Wege der subcutanen, der intramuskulären oder der intravenösen Einspritzung — nur quantitative Unterschiede eines im Wesen gleichen Effektes bedingen. Neben dieser grundsätzlich zu Recht bestehenden Feststellung beobachteten wir aber im besonderen eine auffallende Unsicherheit im Erfolg der subcutanen Injektion. Die Resorption subcutan deponierter Magnesiumsalzlösung, gemessen an den Symptomen, zeigt nur selten einen zeitlich gleichmäßigen Verlauf. Vielmehr vollzieht sich offenbar die Resorption mit derart unbeherrschbaren Schwankungen, daß namentlich bei wiederholter Injektion von an sich nicht tödlichen Dosen Zufälle nach Art schwerster Kumulationerscheinungen auftreten, die natürlich in keinem direkten Zusammenhang mit der spezifischen Toxizität des Mittels stehen. Im übrigen aber ergibt sich, daß das Magnesiumsalz vergleichsweise rasch resorbiert und ausgeschieden wird. Die jeweils erreichte

Tiefe der Magnesiumwirkung ist direkt proportional der im Blut bestehenden Magnesiumkonzentration, wie die folgenden Versuche lehren.

a) Gibt man einem Kaninchen von 2 kg Gewicht 10 ccm einer 25 proz. Magnesiumsulfatlösung auf einmal an einer Stelle unter die Haut, so erzielt man einen maximalen therapeutischen Effekt von etwa 20 Minuten Dauer, der im Laufe von etwa einer Stunde völlig abgeklungen ist. Eine größere einmalige Dosis tötet.

b) Gibt man die gleiche Menge von 10 ccm in vier Teildosen zu 2,5 ccm in je 15 Minuten Intervall, so ist damit überhaupt keine Wirkung zu erzielen.

c) Gibt man aber dieselbe Dosis in vier Einzeldosen gleichzeitig an vier verschiedenen Stellen des Körpers subcutan, so stirbt das Tier in Zeit von wenigen Minuten an tiefster Magnesiumlähmung.

Neben dem Ergebnis der methodischen Unzuverlässigkeit zeigen diese Versuche, daß es offenbar die im Blute herrschende Konzentration ist, die die Tiefe der Wirkung bestimmt und nicht — wie bei Substanzen mit spezifischer Affinität — die absolute Menge der einmal verwendeten Substanz. Somit läßt sich voraussichtlich ein Zustand konstanter Konzentration von Magnesium im Blut als Basis der anzustellenden Messungen der Wirkung nur erreichen durch die kontinuierliche Infusion einer Magnesiumlösung, deren Strömungsgeschwindigkeit und Konzentration vorerst zu ermittelnde Versuchskonstanten sind.

Feststellung der wirksamen Geschwindigkeitsschwelle.

Dabei ist als Grad dieser Wirksamkeit die Ausschaltung der spontanen Atmung und als Maß der Geschwindigkeit die diesem Erfolg zugeordnete

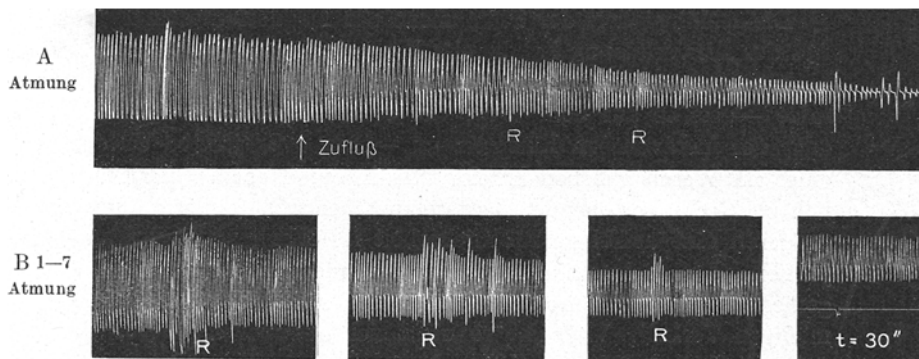
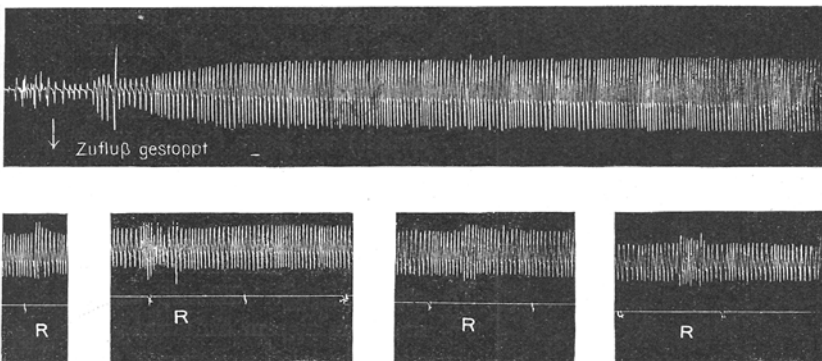


Fig. 1 (auf $\frac{2}{3}$ verkleinert). Abhängigkeit der Magnesiumwirkung von der Infusionsgeschwindigkeit. 18. 11. 14. Kaninchen ♀, schwarz, 1480 g.

Anzahl Kubikzentimeter Lösung in der Zeiteinheit und pro Kilo Tier definiert. Die Regulierung der Einlaufgeschwindigkeit geschah mit Hilfe abgepaßter Capillarstrecken, die dem zuführenden Leitungs-

system eingefügt waren. Die absolute Menge der eingelaufenen Lösung wurde durch den Stand einer Meßbürette kontrolliert. Die Versuche an Kaninchen und Katzen lehrten mit der Eindeutigkeit eines Gesetzes, daß die anhaltende Lähmungswirkung, d. h. der Lähmungszustand durch Magnesiumsulfat, ausschließlich und graduell abhängig ist von der dauernden Einstellung einer zugeordneten Magnesiumkonzentration im Körper, der sonst durch rasche Ausscheidung des Mittels im Harn eine Lähmung gar nicht aufkommen läßt. Die absolute Menge des in die Vene einströmenden Magnesiums ist grundsätzlich ohne Bedeutung: die pharmakologische Wirkung ist eine reine Funktion der im Organismus erreichten Konzentration. Die Figuren 1 und 2 bringen die herrschenden Verhältnisse an Kaninchen und Katze zur Darstellung. Die Infusion einer 3proz. $\text{MgSO}_4 + 7 \text{ aq.}$ -Lösung mit einer dem Druck von 11 cm Quecksilber zugeordneten Geschwindigkeit bringt innerhalb 3 Minuten die spontane Atmung fast zum Erlöschen; nach Sperrung des Einflusses von selbst Erholung. Dieselbe 3proz. Lösung kann bei Einströmen mit einer der Druckhöhe von 1 cm Quecksilber zugeordneten Geschwindigkeit „beliebig“ lange infundiert werden, ohne daß eine erkennbare Wirkung auf die Atmung sich Durchbruch verschafft. Während im ersteren Fall 48 ccm der 3proz. Lösung innerhalb 3 Minuten einströmend eine bedrohliche Atemlähmung bewerkstelligen, bleiben 180 ccm derselben Lösung, in einer Stunde infundiert, überhaupt wirkungslos. Der Körper verhält sich hierbei wie ein offenes Strombett, das von der Magnesiumlösung in kontinuierlicher Ausscheidung durchflossen wird. Denn es läßt sich



keit. Verhalten der Reflexe = R. Atmung von einer Nasenkanüle aus verzeichnet.
Infusion in die Vena jugularis.

der ideale Zustand schaffen, bei dem das Magnesium mit derselben Geschwindigkeit in die Vene einfließt, mit der es durch die Nieren den Organismus verläßt. Zwischen dieser pharmakologisch an Wir-

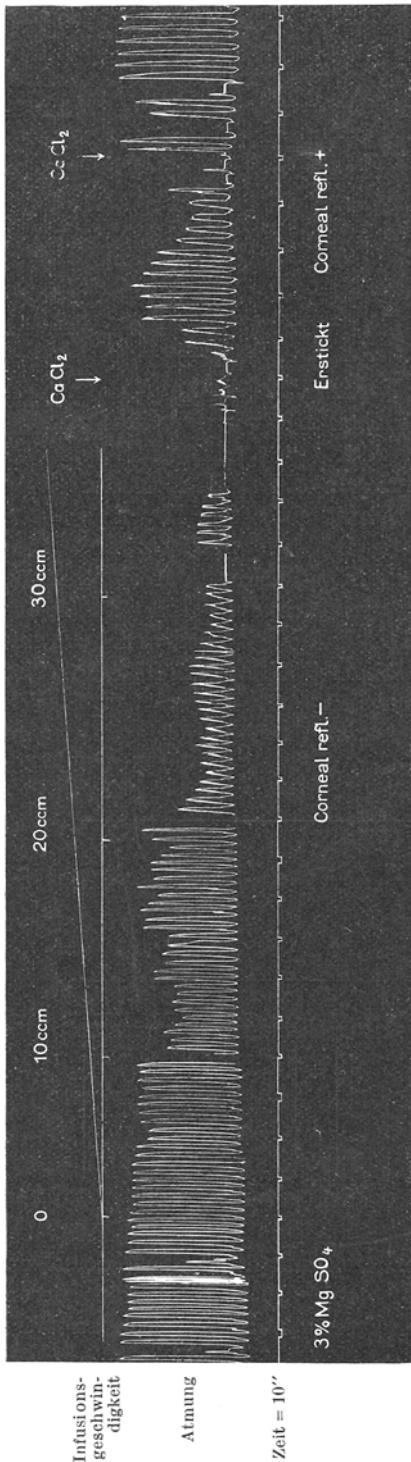


Fig. 2 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert). Abhängigkeit der Magnesiumwirkung von der Infusionsgeschwindigkeit.
19. 11. 14. Katze Q, 8850 g. Intravenöse Infusion einer 3proz. $MgSO_4$ -Lösung mit der oben registrierten Geschwindigkeit.

kungen sich nicht äußernden Mindestkonzentration und dem Erfolg einer todbringenden Atemlähmung liegen in variierbarer Skala, und nur erzielt und unterhalten durch Änderung der Einfließgeschwindigkeit, alle gewünschten Grade einer Lähmung.

Der Erklärung dieser therapeutisch interessierenden Lähmung, die zunächst als komplette motorische auftritt, sollte

das Verhalten der Reflexe

näher bringen. Es läßt sich zeigen, daß die Leitfähigkeit der Bahnen im Rückenmark durch einen definierbaren Magnesiumzustand wenigstens zunächst nicht unterbrochen wird. In Fig. 1, die nur ein Beispiel von vielen gleichartigen Versuchen ist, kommt zum Ausdruck, daß Atemreflexe geringerer Intensität (durch Anblasen des Tieres erzielt) auf jeder Querschnittshöhe und auch am Kopfe auslösbar sind, noch zu einer Zeit, da das Gift den äußeren Atmungsmechanismus zu lähmen anfängt. Ebenso folgt noch in diesem Stadium auf eine elektrische Reizung des Ischiadicus die bekannte Atembeschleunigung. Das Atemzentrum ist also relativ resistent gegen Magnesiumlähmung. Das Verschwinden

des cerebralwärts noch höher lokalisierten Cornealreflexes scheint in der Zeit an schwankende Bedingungen geknüpft zu sein. Immer aber erlischt er erst nach voller Entfaltung der peripher-motorischen Lähmung (siehe unten), und nach einem Zustand schwerster, aber evtl. durch künstliche Atmung noch behebbarer Depression der Atemmuskulatur, wird er wieder lebhaft, lange bevor die Atmung sich zu ausgiebiger Breite erholt hat. Auch der Hemmungsreflex des Trigemini (Ammoniakdämpfe) auf die Atmung wird primär nicht gestört. Durch entsprechende Reizung wird z. B. die Respiration mit Magnesium tief „narkotisierter“ Kaninchen prompt gestoppt. Diese Feststellung hebt auch Meltzer hervor, während ihn im übrigen seine umfangreichen Beobachtungen veranlassen, eine zentrale Anästhesie dem Auftreten der motorischen Paralyse vorherzusetzen. Selbstverständlich enthält das beschriebene zeitliche Verhalten verschiedener Reflexe keine Notwendigkeit, die absolute Unangreifbarkeit des zentralen Nervensystems auszuschließen. Vielmehr müssen wir auf Grund eigener, weiter unten mitgeteilter Erfahrungen eine zentrale Wirkung anerkennen. Aber ebenso gewiß wie sich diese Erscheinungen in der kausalen Struktur ihres Wesens einer objektiv erklärenden Theorie heute noch nicht einordnen lassen — was allerdings nicht notwendige Hauptsache zu sein braucht —, ebenso gewiß bürden sichere Feststellungen dafür, daß durch Magnesium zunächst eine Blockade an der motorischen Nervenendplatte errichtet wird. Darauf erst setzt sich dann eine verschieden ausgeprägte, bis zu vollem Erlöschen vermindierungsfähige Herabsetzung der höheren Reflexe. Dann steigert sich die Wirkung bis zur Vernichtung der Sensibilität und des Bewußtseins, um sich — nach letalen Dosen — im Tode durch Respirationslähmung zu erschöpfen. Diese feinere Differenzierung äußert sich zunächst bei der Analyse

des zeitlichen Verhaltens der Lähmung von Atem- und Skelettmuskulatur.

Die Unterschiede der Empfindlichkeit der Atmungs- und der übrigen Körpermuskulatur sind nur quantitativ. Aber der Pars respiratoria des Zwerchfells und den Musculi intercostales ist eine so ausgeprägte Widerstandskraft eigen, daß die quergestreifte Stammuskulatur zuerst und ausschließlich und ohne Lebensgefahr der Erstickung gelähmt werden kann. Dieser Zustand der Magnesiumlähmung erweist sich als Ausdruck der schon lange bekannten Curarewirkung der Substanz. Sie teilt mit der Curarewirkung durch das Alkaloid Curarin auch die eben angeführte Eigentümlichkeit einer weitgehenden Schonung der Atemmuskeln. Doch ist die spezifische Affinität, welche die Organe für das ja ebenfalls im Tetanus angewandte Curarin zeigen, wesentlich größer als bei Magnesium. Die indirekte elektrische Reizbarkeit des

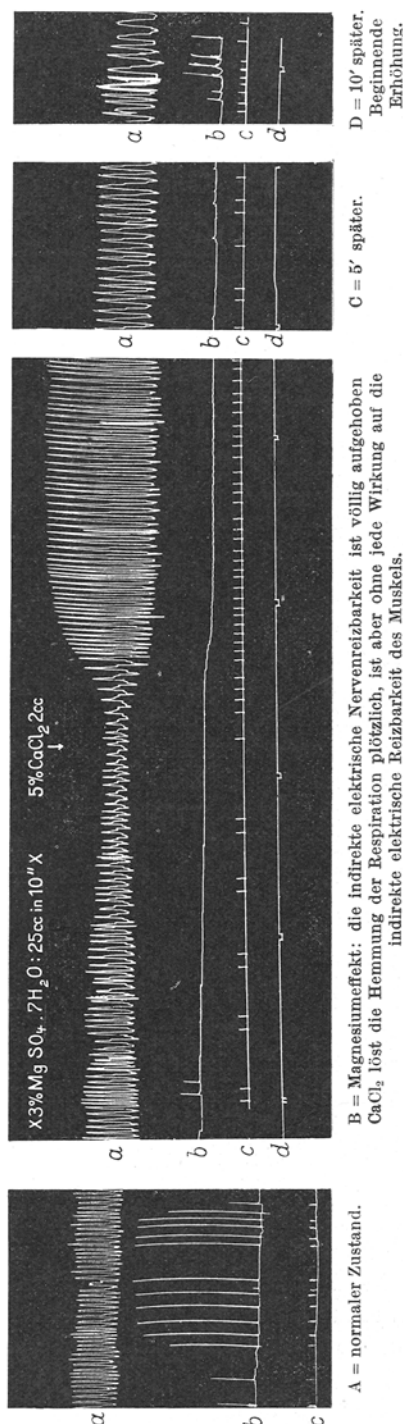


Fig. 3 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert). Verhalten der indirekten elektrischen Reizbarkeit. 20. 11. 14. Kaninchen ♂, braun, 1650 g. Freilegung des Nerv. ischiadic. sinister hoch oben und Fassung des Nerven in einer Schlingenelektrode. Der dazugehörige Gastrocnemius wird am Calcaneus durchgetrennt und dient zur Registrierung der Muskelzuckung. Reizung vom Nerv aus mit vergleichsweise gleichen Rollenabständen.

Musc. gastrocnemius vom Nerv. ischiadicus aus, gemessen beim Kaninchen an den registrierten Zuckungen des zugehörigen M. gastrocnemius, nimmt proportional der zunehmenden Entwicklung der Magnesiumwirkung ab, bis zum völligen Erlöschen, und zwar schon vor Eintritt einer bedrohlichen Atemstörung (Fig. 3). In diesem Stadium sind auch noch die höheren Reflexe auslösbar. Die direkte Muskelreizbarkeit dagegen bleibt auch noch bei Aufhören der äußeren Atmung auf der ursprünglichen Höhe der magnesiumlosen Leistung ungeschwächt bestehen (Fig. 4).

Da die Magnesiumsalze eine prinzipielle Herzgiftigkeit besitzen, war die Untersuchung des Kreislaufes in definiertem Zustande der Magnesiumlähmung gegeben. Auch für die Kreislaufverhältnisse drängte sich die fundamentale Abhängigkeit eines toxischen Magnesiumeffektes von der zirkulierenden Konzentration in den Vordergrund. Bei sehr rascher Injektion einer hochkonzentrierten Lösung tritt zwar unter Umständen plötzlicher Herzstillstand ein, ohne daß eine periphere Lähmung

sich vorher entwickelt hätte. Die Ermittlung der herztödlichen Einflußbedingungen bei künstlicher Atmung ergab aber, daß der Eintritt des Herztodes erst recht spät und erst nach vollständiger Lähmung der Atmungsmuskulatur erfolgt. Die Giftigkeit des Magnesiums trifft also vor dem Herzen die Atmung. Bei spontaner Respiration, die durch die Magnesiumwirkung wohl abgeschwächt, aber völlig ausreichend gehalten wurde, ergab sich eine Blutdrucksenkung. Eine wesentliche Verlangsamung der Schlagfrequenz des Herzens ist damit nicht vergesellschaftet. Dagegen äußert sich die Drucksenkung schon merklich zu einer Zeit, wo die Blockierung der motorischen Nervenenden noch nicht effektiv ist. Doch fällt der Blutdruck auch dann

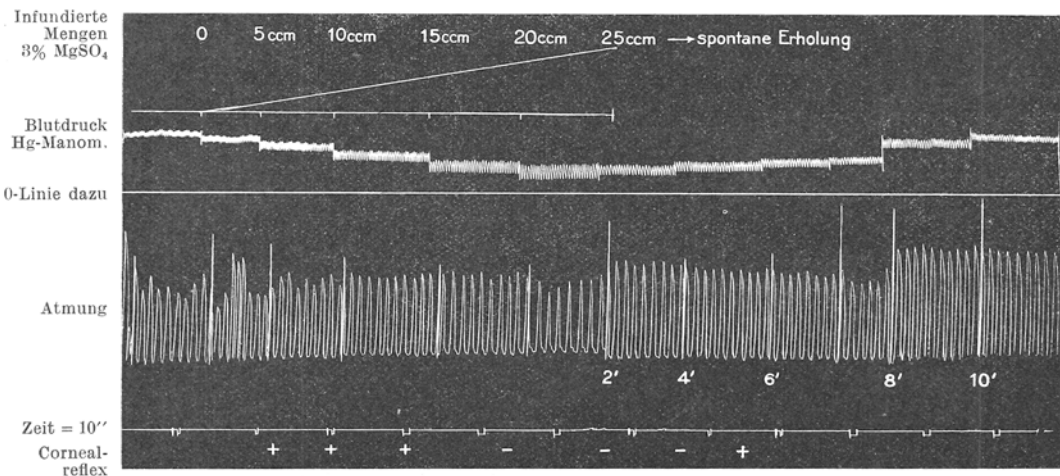


Fig. 5 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert). Einfluß der Magnesiumwirkung auf den Blutdruck bei spontaner Atmung. 18. 12. 14. Kaninchen ♂, braun, 2800 g.

noch nicht abnorm tief ab, wenn die periphere Lähmung vollständig erreicht ist (Fig. 5). Kommt es zu einer spontan-reversiblen Depression der Atmung, so eilt der Anstieg des Blutdruckes dem Wiederbeginn der Atembewegung deutlich voraus. Endlich besteht eine Infusionsgeschwindigkeit, der die Atmung zum Opfer fällt ohne parallel laufende Blutdrucksenkung. Es kann sogar der Blutdruck — infolge Asphyxie, unter Abnahme der Atemamplitude — eine leichte Steigerung erfahren. Doch bleibt auch hier die Reaktionsfähigkeit gegenüber den Reizen asphyktischen Blutes bestehen (Fig. 6). Auf jeden Fall aber hat eine therapeutisch verwendbare Wirkung von Magnesium eine leichte Schwächung des Kreislaufes im Gefolge.

Den merkwürdigen Erscheinungen der Magnesiumwirkung am isolierten Herzen, dem Phänomen einer Gewöhnung und vor allem den Einflüssen auf

die Mechanik der Herzbewegung wurde besonderes Interesse entgegengebracht. Es ergab sich aber dabei eine Zahl von Einzelproblemen, deren Darstellung besser einer geschlossenen speziellen Besprechung überlassen wird.

Es ergab sich bisher bezüglich der gestellten Frage nach dem Lähmungszustand der einzelnen Organe bei einer sie gleichzeitig treffenden Einwirkung einer einzigen und konstanten Magnesiumkonzentration, daß

1. eine periphere Curarewirkung der meisten quergestreiften Muskeln bei einer zirkulierenden Magnesiumkonzentration besteht, die die im Rückenmark und der Medulla bis hinauf zum Oculomotoriuskern lokalisierten motorischen Reflexe noch nicht unterdrückt,
2. daß aber auch unter diesen Muskeln Unterschiede bestehen, insofern besonders die Atemmuskulatur besonders magnesiumresistent ist,
3. daß eine Schädigung des Herzens bei den zu den vorigen Wirkungen nötigen Konzentrationen noch nicht vorhanden ist.

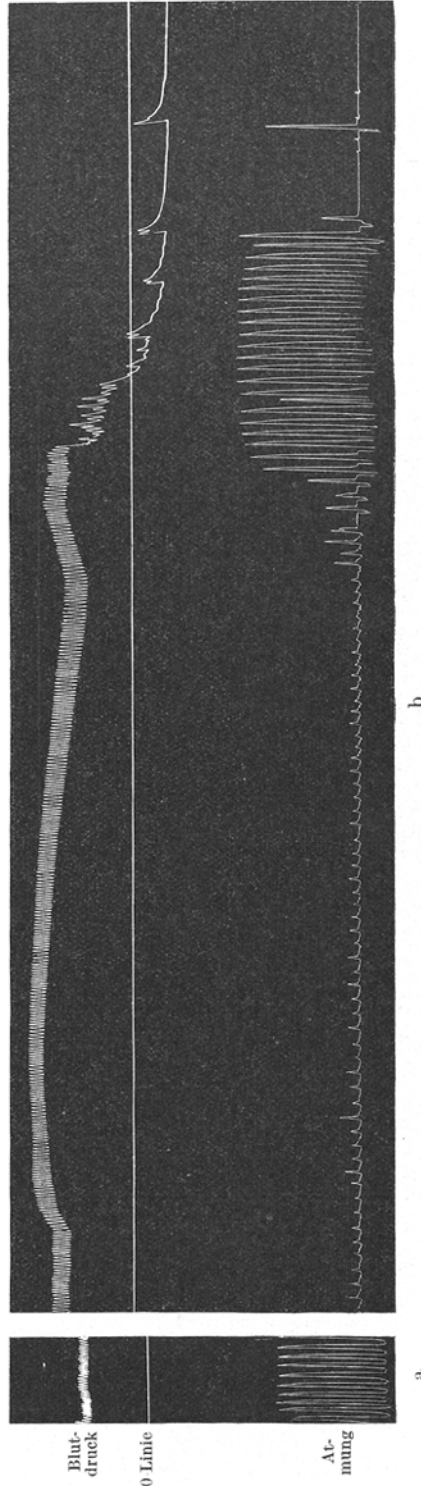
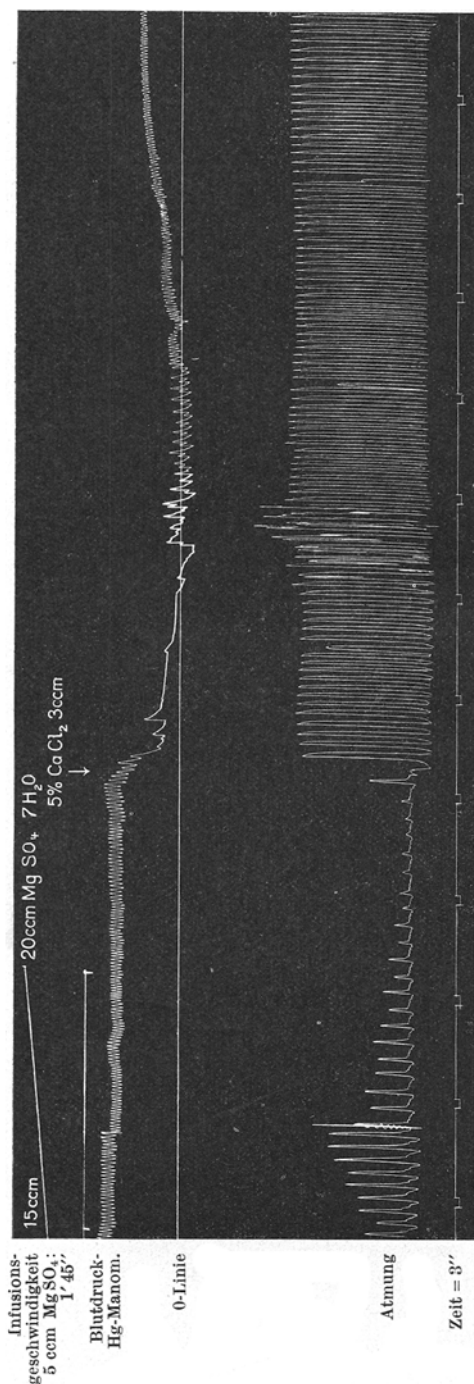


Fig. 6 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert). 18. 12. 14. Karlinchen ♂, 2800 g. Kurve a: normal. Kurve b: Nach Infusion von 25 cm $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{ aq.}$ in 70', die eine sehr starke Schwächung der spontanen Atmung bedingt, bewirkt Adrenalin 0,00005 g noch deutliche Blutdrucksteigerung. Nach äußerster Reduktion der äußeren Atmung haben 4 cm CaCl_2 5proz. sofortige Erholung der Respiration zur Folge, aber keine Wirkung auf den Kreislauf mehr. Die Atmung hört dann durch Herzstillstand auf.



Antagonismus Ca : Mg besteht nur gegenüber der Atmung und gar nicht gegenüber dem Kreislauf.

Fig. 7 (auf $\frac{1}{3}$ verkleinert). Kaninchen Q, 2800 g. Infusion von $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ total 20 ccm 3proz. Lösung durch Jugularis.

Hierauf 8 ccm $CaCl_2$ 5proz. Lösung. Blutdruck an Carotis.

Daraus folgt, daß man es wagen kann, therapeutisch auf dem Wege der intravenösen Infusion auch am Menschen vorzugehen. Ich wiederhole, daß Einzelheiten meiner Befunde schon von anderen Autoren erhoben worden sind, daß es hier aber auf das zeitliche Zusammenspiel ankam. Die Frage nach der Auslöschung der psychischen Gehirntätigkeit im Zusammenhang zur Magnesiumkonzentration im Körper, also der Magnesiumnarkose sensu strictiori, ist hier an der Hand der Tierexperimente nicht diskutabel.

Die sensationelle Entdeckung des Antagonismus zwischen Magnesium und Calcium durch Meltzer wurde aus den gleichen Gesichtspunkten einer experimentellen Analyse unterzogen. Dieser zu erstaunlicher Eindringlichkeit des Phänomens steigerungsfähige Gegensatz besteht in ganz eklatanter Weise nur in bezug auf die Atmung. Mit der ex-

plosiven Geschwindigkeit einer Ionenreaktion schnellst das durch Magnesiumvergiftung anscheinend schon dem Tode verfallene Tier nach intravenöser CaCl_2 -Injektion aufs lebhafteste mit spontaner Atmung empor (Fig. 3, 4 und 7). Auf den durch Magnesium geschädigten Kreislauf aber hat Calcium keine unmittelbare Gewalt. Das Herz erholt sich ausschließlich nur nach Maßgabe der Besserung der Ventilation des Körpers (Fig. 7). Deutlich dagegen, wenn auch im Verhältnis zu der außerordentlich frappanten Wirkung auf die Atmung quantitativ wesentlich abgestumpft, besteht der Antagonismus gegenüber den Reflexen und der durch die Curarewirkung erklärten Verschiebung der indirekten elektrischen Reizbarkeit. Hier bleiben die letzten Reste des Magnesiumblocks noch ziemlich lange bestehen und sind als Abschwächung der Zuckungshöhen auf nervöse Einzelreize kenntlich (Fig. 3). Die Gegenwirkung des Calciums ist aber nur von kurzer Dauer. Läßt man wieder Magnesium zufließen, so ist die zugehörige periphere Blockierung bald wieder geschaffen. Es dürfte sich diese Sonderstellung wohl zwanglos durch die erwiesene relative Resistenz der Atemmuskeln gegen Magnesium erklären.

Zur Frage der therapeutischen Verwendung der Infusion von Magnesiumlösung

führte die praktisch wichtige Feststellung, daß die Blockierung an der motorischen Nervenendplatte die Rückenmarkskrämpfe beim Tetanus zu vernichten vermag. Im Experiment wurden die Krämpfe tetanustoxinvergifteter Ratten vom Gastrocnemius aus in allen Stadien der Krankheit registriert. Leider stand mit Rücksicht auf die Art der Tiere nur die Methode der subcutanen Injektion mit den eingangs festgelegten Mängeln zur Wahl. Magnesiumsulfat brachte die Krämpfe völlig zum Schwinden. Es ließen sich Dosen finden, die die tetanische Innervationen glatt coupierten, wobei Atem- und Cornealreflex und Sensibilität lebhaft weiter bestanden (Fig. 8).

Die Übertragung der Ergebnisse im Laboratorium in die Praxis ergab, daß die bis jetzt ermittelten Gesetzmäßigkeiten im Wirkungsmechanismus des lähmenden Magnesiumeffektes auch für den Menschen Gültigkeit haben. Wie zu erwarten, war auch hier der Wirkungsgrad ausschließlich Sache der im Organismus hergestellten Konzentrationen. 500 ccm einer 3proz. Lösung = 15,0 g, in einer Stunde einströmend, waren wirkungslos, aber 100 ccm derselben 3proz. Lösung = 3,0 g, in 2 Minuten infundiert, erzeugten die typische Magnesiumwirkung, wie an unseren Versuchstieren. Es schien anfänglich gewagt, beständig die therapeutisch optimale Geschwindigkeit wirken zu lassen. Vielmehr versuchten wir empirisch, den mit der koordinierten Einfließgeschwindigkeit einmal erreichten optimalen Effekt durch Zurückschleichen auf

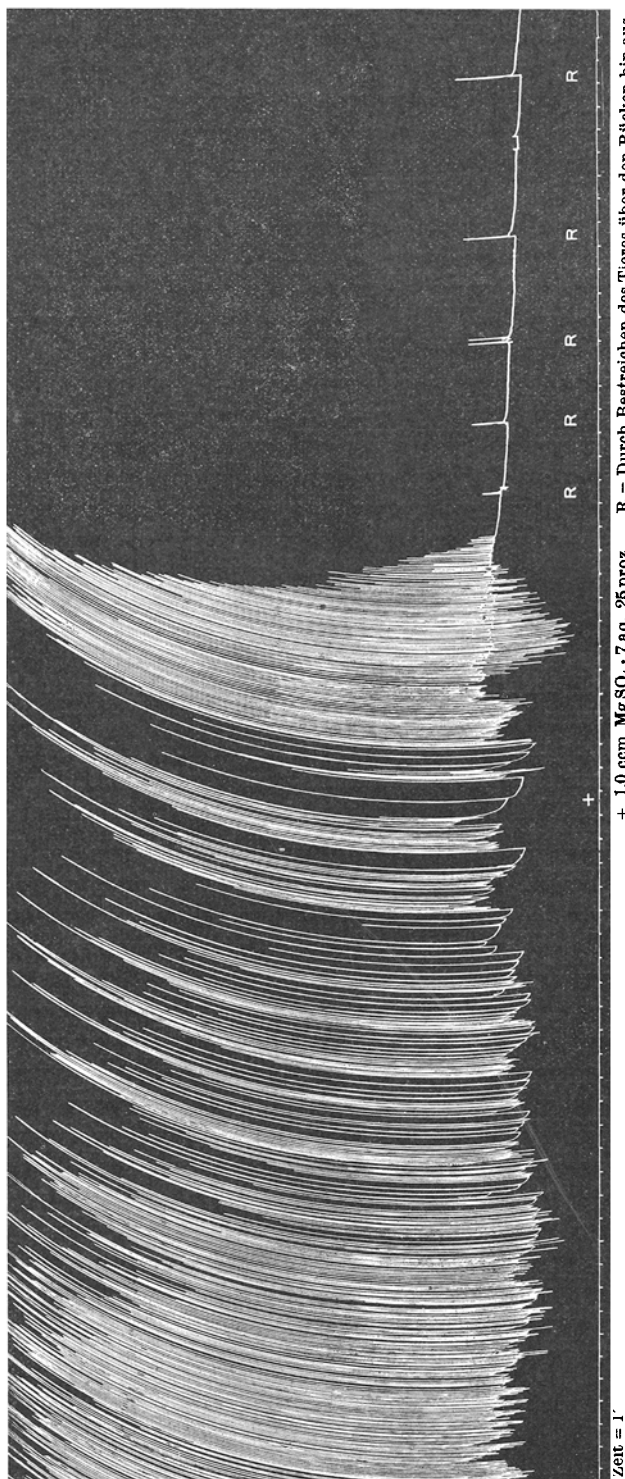


Fig. 8 (auf $\frac{1}{4}$ verkleinert). Ratte, 190 g. 30. 11. 14. Injektion von Tetanus-Toxin Höchst $\frac{1}{10}$ cem 10mal verdünnt in linker Glutäalgegend. Nach 46 Stunden schwerer lokaler Tetanus. Nach Präparation des linken Gastrocnemius werden dessen spontane tetanische Krämpfe mittels pneumatischer Übertragung registriert. Injektion von 0,5 cem MgSO_4 25proz. hat nur geringe Wirkung auf den Rhythmus der Krämpfe. Eine nochmalige Injektion von 1,0 cem MgSO_4 25proz. blockiert die Tetani rasch und vollständig. Bei R sind reflektorische Krämpfe leicht auslösbar. In diesem Stadium bleibt die Atmung kräftig; Corneareflex positiv. Nach 36 Minuten treten leichteste spontane Tetani wieder auf, die sich nach ca. 55 Minuten zur alten Höhe und Anzahl steigern.

eine viel kleinere Geschwindigkeit verzögernd zu möglichst langer Wirkungsdauer hinzudehnen. Der Erfolg rechtfertigte aber klar nur die Forderung der Theorie; eine derartige Verlängerung der Wirkung war unmöglich und durch die immerhin stundenlange Flüssigkeitszufuhr wurde nur eine unnötige Kreislaufbelastung zustande gebracht.

Als Technik bewährte sich die intravenöse Infusion. Selten — zum Vergleich der Resorptions- bzw. der Ausscheidungsgeschwindigkeit — kam auch die intramuskuläre Injektion zur Verwendung. Intermitierend mit einem vorher ermittelten Stundenrhythmus wurden die Infusionen gegeben. Die Kanüle wurde am besten in die Cubitalvene eingebunden, wobei die gerinnungshemmende Wirkung der Magnesiumlösung meist zustatten kam. Auf diese Weise war der Patient dauernd an ein der Höhe nach verschiebbares, graduiertes Standgefäß mit ca. 1,5 l Magnesiumsulfatlösung angeschlossen. Die Geschwindigkeit wurde auch hier durch Verengung des Stromlaufes mittels einer geeigneten Capillare oder durch Drosseln des Schlauches einfach reguliert. Die nötige Dosis = Einfließgeschwindigkeit der optimalen Wirkung, wurde in jedem Fall ausprobiert. Im Einzelfall ist sie dann eine vermutlich vom Binnendruck und dem Kaliber der Vene und wohl auch von der Schwere des Falles abhängige Individualkonstante. Die Methode bietet technisch keine Schwierigkeiten und sie gewährleistet bei aufmerksamer Handhabung einen jederzeit übersichtlichen und beherrschbaren Schwellenwert der Wirkung. Bedrohliche Lähmungserscheinungen mußten niemals bekämpft werden. Der im Tierversuch so auffallende Gegensatz des Calciums gegenüber der Magnesiumlähmung scheint hier überhaupt nur von geringer Bedeutung zu sein. Denn nach den Erfahrungen der Therapie des Menschen ist das Magnesium bei Tetanus schon in geringen Mengen wirksam. Insofern übertrafen die Erfahrungen am Menschen die im Laboratoriumsversuch gesammelten Beobachtungen ganz wesentlich. Die im Krampf befindliche Muskulatur wird beim lokalen Tetanus vor der normalgebliebenen gelähmt; aber nicht vollständig, sondern nur bis zu ihrer normalen Funktionsfähigkeit. Es läßt sich also der tetanische Krampf allein durch Magnesiuminfusion gewissermaßen „wegblasen“. Dazu sind entsprechend kleine absolute Mengen nötig. In einem Fall z. B. mit dauerndem Trismus, Mundverschluß, entsprechend erschwelter Sprache und Schlucklähmung wurden diese schweren Symptome durch das Einfließen von 25 ccm der 3proz. Lösung = $0,75 \text{ g MgSO}_4 + 7 \text{ aq.}$ in 2 Minuten gesprengt. Ein Erfolg, der bei subcutaner Einverleibung selbst von 30 g $\text{MgSO}_4 + 7 \text{ aq.}$ noch nicht annähernd erreicht wird. In diesem Zustand war der Kranke hinsichtlich seiner willkürlichen Motilität völlig normal. Die krampf lösende Wirkung konnte jederzeit in prinzipiell gleichsinniger Weise wiederholt werden. Das Einfließen des Mittels und die

einsetzende Wirkung löste bei den Patienten ein stets spontan angegebene, offenbar stark empfundene Hitzegefühl aus. Bei großen Einlaufgeschwindigkeiten geht der primäre Zustand der peripheren Muskellähmung rasch in eine deutliche Somnolenz und Verwirrung der Psyche über, um endlich in vollständiger Anästhesie und Bewußtlosigkeit zu kumulieren. Die Zurückbildung dieser Erscheinungen vollzieht sich rückläufig auf der beschriebenen Bahn des Anstieges und zeigt am Ende wiederum das klare Bild einer peripheren motorischen Lähmung.

Hier ist nun auch Gelegenheit, zur Frage nach der eigentlichen Magnesiumnarkose Stellung zu nehmen, die aus den Tierversuchen nicht spruchreif hervorging. In einem Falle von Tetanus, der von einem zerschossenen Unterschenkel ausging, war die Amputation des Unterschenkels nötig. Der Patient lag an die Magnesiumleitung angeschlossen und wurde so von Zeit zu Zeit durch die erprobte geringe Infusionsgeschwindigkeit von seinen tetanischen Beschwerden befreit. Als nun zum Zwecke der schmerzhaften Untersuchung der Patient eine beträchtlich größere Infusionsgeschwindigkeit der gleichen Lösung appliziert bekam, verfiel er in eine so regelrechte Narkose, daß die sofortige Absetzung des Unterschenkels von Herrn Prof. Hotz beschlossen und ohne Störung im Laufe von wenigen Minuten durchgeführt wurde. Der Magnesiumzufluß wurde dann abgestellt, der Patient erwachte und versicherte, von der ganzen Operation nichts gefühlt zu haben. Daraus ergibt sich, daß zweifellos auch eine zentrale Narkose durch Magnesium erzielbar ist, daß aber die therapeutische Curarewirkung im Tetanus vor der Allgemeinnarkose, d. h. mit geringeren Magnesiumkonzentrationen im Blute eintritt. Es soll nicht in Abrede gestellt werden, daß immer noch die Frage offenbleibt, ob gleichzeitig mit der Curarewirkung am Normalen auch schon die Gehirnnarkose eintritt, aber hier handelt es sich nur um die Curarewirkung am tetanischen Innervationsgebiet, das eben magnesiumempfindlicher ist als die normale motorische Innervation. Erklärung dazu vermag ich nicht zu geben, nur darauf sei hingewiesen, daß bekanntlich die spontane Innervation die komplizierte Folge von sehr zahlreichen Einzelinnervationsstößen ist (Piper). Es scheint mir, daß so Meinungsverschiedenheiten, die über das Problem mit Mansfeld aufgetreten sind, leicht ausgeglichen werden können, und spreche hierbei auch die Auffassung von Prof. Straub aus.

Chemisches.

Durch die Ergebnisse bereits angeführter Arbeiten ist sichergestellt, daß eine Speicherung von Magnesium im zentralen Nervensystem nicht stattfindet. Es wurde dann die Gelegenheit wahrgenommen, an einem zur Sektion gelangten Fall von schwerstem Kriegstetanus die freie

Verteilung des Magnesiums beim Menschen festzustellen. Während der gesamten viertägigen Behandlung waren 10,8 l Flüssigkeit mit $360 \text{ g MgSO}_4 + 7 \text{ aq.}$ infundiert worden. 10 Stunden nach der letzten Infusion erfolgte Exitus; 3 Stunden später Sektion, die weder Ödeme noch andere abnorme Flüssigkeitsansammlungen konstatierte. Die folgende chemische Analyse (Tabelle I) bestätigt die bei der akuten Magnesiumvergiftung im Tierversuch erhobenen Befunde. Besonders ist auch nach einer mehrtägigen Durchströmung des Körpers mit Magnesium eine Anreicherung des Minerals im Liquor cerebros spinalis nicht nachzuweisen. Die Häute des Duralsackes sind anscheinend für Magnesium undurchlässig. Diese Undurchgängigkeit, um in diesem Zusammenhang auf die besonders von Theodor Kocher empfohlene intralumbale Injektion hinzuweisen, besteht offenbar nach beiden Richtungen.

Tabelle I.
Freie Verteilung des Magnesiums im Organismus nach intravenöser Infusion.

Organ bzw. Material	Menge g	Feuchtgehalt an:		% Ca	Bemerkungen
		% Mg	% MgSO_4 + 7 aq.		
Liq. cereb. . .	23,56	0,0065	0,0671	0,0128	Im elektr. Ofen getrocknet u. verascht
Blut	24,6672	0,0729	0,739	0,0217	" " " " " "
Niere.	50,00	0,0085	0,086	0,0029	" " " " " "
Herz	50,00	0,0109	0,112	0,0025	" " " " " "
Blasenharu .	180 ccm D = 1031	0,1037	1,039	0,0320	

In weiteren Fällen wurden durch exakte Urinalysen die Werte des Mineralstoffwechsels für Magnesium und Calcium beim Menschen aufgenommen. Einmal unter den Bedingungen der intravenösen Infusion, dann vergleichshalber nach intramuskulärer Injektion. Die Untersuchung folgte den üblichen quantitativ-analytischen Vorschriften und die beiden Elemente wurden als $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ bzw. als CaO zur Wage gebracht. (Tabelle II.)

Das Resultat der chemischen Analysen wird am übersichtlichsten wohl von der graphischen Darstellung der Fig. 9 und 10 gegeben, in der 1 qcm Fläche 1 g Magnesium gleichkommt.

Es zeigt sich, wie die Ausscheidung nach der Infusion in 24 Stunden alles bewältigt hat, während nach der intramuskulären Injektion nach 24 Stunden noch ein kleines Retentionsdefizit ungedeckt bleibt.

Praktisch ist in beiden Fällen der Applikation die Ausscheidung in 24 Stunden quantitativ erfolgt.

Im Tierversuch setzt beinahe synchron mit der Infusion eine rieselnde Diurese ein. Der gleichzeitig positive Ausfall einer orientierenden Sulfat-

Tabelle II. Ausscheidungsverhältnisse nach intravenöser Infusion von Magnesiumsulfat-Lösungen verschiedener Konzentrationen.

Harn Datum	Menge	Dichte	Mg %	Gehalt an MgSO ₄ · 7aq. total	Ca % total	Infund. Lös. Menge ccm	MgSO ₄ · 7aq. Infusion	Bemerkungen
16. 2. 15	—	1025	0,0166	—	0,0228	—	—	—
17. 2. 15	880	1042	0,276	2,429	0,040—0,052	250	250 ccm Lös. 10% = 2,525 Mg	Norm. Harn. Katheter
21. 2. 15	—	1028	0,0216	—	0,0268	—	4 ^h p. m.	—
21. 2. 15	—	—	—	—	—	200	100:2' 3" 4 ³⁰ p. m.	Norm. Harn. Katheter
						200	100:2' 3" 6 ^h p. m.	Lösung 5 %
						200	100:2' 3" 6 ^h p. m.	Lösung 5 %
Total infundiert 400 ccm 5% MgSO ₄ · 7 aq. = 20,48 g MgSO ₄ · 7 aq. = 2,02 Mg (anal.)								
22. 2. 15	1780	1026	0,1116	1,9864	0,0104—0,1852	—	—	—
22. 2. 15	4 ⁴⁵ p. m.	Infusion von 150 ccm 5% Lösung = 7,68 g MgSO ₄ · 7 aq. = 0,757 Mg anal.	Einlaufgeschwindigkeit. = P 100 ccm: 1' 10"					
23. 2. 15	800	1033	0,0788	0,6304	0,0246—0,1968	—	—	—
24. 2. 15	1100	1018	0,0250	0,2750	0,0088—0,0968	—	—	—

*) P = Infusionsgeschwindigkeit. — Die Urine waren ohne pathologische Besonderheit.

Tabelle III. Ausscheidungsverhältnisse nach intramuskulärer Injektion.
(Harn während 24 Stunden als einzelne Entleerungen getrennt aufgefangen und analysiert.)

Harn Datum	Zeit	Menge	Dichte	% Mg	Gehalt des Harns an Mg total	MgSO ₄ · 7aq. tot.	Ca % total	Bemerkungen
10. 3. 15	9 ³⁰ a. m.	—	1010	0,0176	—	—	0,0198	Katheter
10. 3. 15	10 ^h a. m.	intramuskul. Injektion link. Oberschenkel von 40 ccm 25% Lösung = 10,24 MgSO ₄ · 7 aq. anal.						
10. 3. 15	11 ³⁰ a. m.	500	1014	0,0391	0,1955	1,9536	0,0185—0,0925	Einzelentleerung
10. 3. 15	4 ^h p. m.	450	1022	0,0884	0,3978	3,9784	0,0179—0,0806	"
11. 3. 15	3 ³⁰ a. m.	350	1019	0,0630	0,2205	2,2036	0,0198—0,0693	"
11. 3. 15	8 ³⁰ a. m.	350	1012	0,0352	0,1232	1,2355	0,0183—0,0641	"
11. 3. 15	10 ^h a. m.	Gesamtharnmenge = 1650 ccm in 24 Stunden = tot. MgSO ₄ · 7 aq. = 9,3911; = tot. Ca = 0,3065						
Nachperiode:								
12. 3. 15	10 ^h a. m.	1950	1010	0,0144	0,2808	2,8460	0,0161—0,3199	—
13. 3. 15	10 ^h a. m.	1700	1008	0,0103	0,1751	1,8170	0,0165—0,2805	—

Die Urine waren weder mikroskopisch noch chemisch pathologisch verändert.

probe beweist die prompte „Öffnung“ des Nierenfilters, so daß nur durch eine entsprechende Überhöhung der ausgeschiedenen durch die infundierte Menge eine Magnesiumwirkung sich überhaupt einstellen kann. Mit den Verhältnissen der Ausscheidung des Magnesiums haben

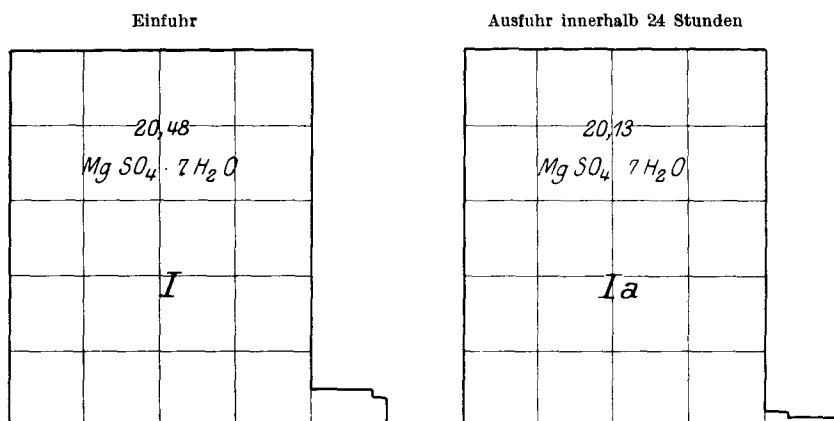


Fig. 9 (natürliche GröÙe). Ausscheidungsverhältnisse bei intravenöser Infusion innerhalb 24 Stunden.

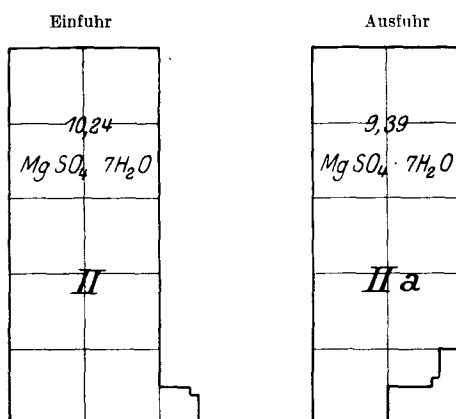


Fig. 10 (natürliche GröÙe). Ausscheidungsverhältnisse nach intramuskulärer Injektion innerhalb 24 Stunden.

sich zum erstenmal Malcolm³⁹⁾ und später L. B. Mendel und Benedikt⁴⁰⁾ beschäftigt.

Nach unseren Erfahrungen am Menschen besitzt der Organismus ein hochentwickeltes Vermögen, den Anforderungen an Ausscheidung der Magnesiumlösungen sich anzupassen. Es wird die ganze Menge des eingeführten Magnesiumsulfats wieder ausgeworfen, indem die täglichen Dosen fast mit selektiver Raschheit trotz hoher Konzentration

des Harns in diesem untergebracht werden. Ein chemisches Wechselspiel zwischen den beiden physiologisch wichtigsten Erdalkalien nach Art einer Verdrängung von Ca durch Mg wird durch die Analyse nicht aufgedeckt. Die Beziehungen bezüglich der Ausscheidung dieser beiden Antagonisten äußern sich in einfachen Proportionen und haben keinerlei Analogie mit dem einzigartigen Verhalten z. B. von Brom zu Chlor⁴¹). Während bei Kaninchen nicht selten leichte aber positive Hämaturien durch Magnesiuminfusionen gesetzt wurden, war beim Menschen unter gleichen Bedingungen weder ein funktioneller Nierendefekt, noch ein pathologischer Gewebsverbrauch zu beobachten.

Zusammenfassung.

Die parenterale Einführung von Magnesiumsulfatlösung auf den hier in Betracht kommenden Wegen der subcutanen, intramuskulären oder intravenösen Injektion zeigt in der Wirkung nur quantitative Unterschiede. Diese Unterschiede sind durch den Resorptionsverlauf bedingt. Für das Experiment wie für die therapeutische Verwendung bietet die jederzeit beherrschbare Methode der intravenösen Infusion die zuverlässigste Eignung.

Das Zustandekommen der Magnesiumwirkung bei intravenöser Einverleibung ist eine reine Funktion der Strömungsgeschwindigkeit bzw. der im Körper erzielten Konzentration. Die absolute Menge des eingeführten Salzes ist grundsätzlich ohne Belang.

Der pharmakologisch maximale, spontan oder während künstlicher Atmung reversible Effekt führt zu einer sämtliche Sphären erfassenden, tiefsten Hemmung bis zum Erlöschen des Bewußtseins. Dieser Zustand, dessen komplexes Wesen nicht erschlossen ist, setzt sich aber auf eine scharf definierbare, periphere Lähmungswirkung auf die Muskulatur. Aus dem System der quergestreiften Muskulatur sind die Pars respiratoria des Zwerchfells und die Musculi intercostales durch zähe Widerstandsfähigkeit gegen eine Lähmung besonders hervorgehoben. Die übrige Stammuskulatur wird an der motorischen Nervenendplatte derart blockiert, daß die indirekte elektrische Reizbarkeit am Nerv bis zur Vernichtung schwindet. In der gleichen Zeit und bis zum Aufhören der äußeren Atmung ist die direkte Reizbarkeit des Muskels selbst unverändert wie im magnesiumlosen Zustand. Ebenso können Atem- und andere Reflexe noch bestehen.

Der Kreislauf erfährt durch Magnesiuminfusion eine Blutdrucksenkung, deren Größe ebenfalls abhängig ist von der Konzentration des im Blute kreisenden Salzes. Durch die Reize asphyktischen Blutes kann die Drucksenkung verwischt, evtl. in eine Drucksteigerung umgekehrt werden. Diese unvermeidliche Kreislaufschädigung engt das Anwendungsgebiet der Magnesiumbehandlung nur wenig ein, denn das

Herz ist gegenüber der Magnesiuminfusion deutlich resistenter als die Atmung.

Der Antagonismus des Calciums gegen Magnesium besteht eklatant nur gegenüber der Atmung, ist aber ganz unwirksam am Kreislauf und äußert sich nur träge gegenüber der peripheren motorischen Lähmung. Die therapeutische Verwendung der intravenös erzeugten Magnesiumsulfatwirkung am tetanuskranken Tier und am Menschen wird gefördert durch das überraschende Ergebnis, daß die im Krampf befindliche Muskulatur zeitlich vor der normalen gelähmt und dazu nur bis zur Wiederkehr der ungehemmten, willkürlichen Funktionsfähigkeit beeinflusst wird. Ein Erfolg dieser, natürlich immer nur symptomatischen, Therapie fordert stets die nötige Dosis = Einfließgeschwindigkeit der optimalen Wirkung. Diese Individualkonstante ist in der Praxis stets zu berücksichtigen und leicht in ihrem jeweiligen Umfang zu bestimmen. Die Infusionen werden dann nach Bedarf in einem passenden Zeitrhythmus wiederholt. Glücklicherweise hat die ätiotrope Prophylaxe durch Antitoxin inzwischen einen so zuverlässigen Mechanismus der spezifischen Heilung gefunden, daß die Magnesiumsulfatbehandlung nur beim ausgebrochenen Tetanus ihr Anwendungsgebiet zugewiesen bekommt. Der Zweck der Behandlung kann immer nur in einer Kraftökonomie bestehen durch Stillegen der Krämpfe, die evtl. riesige Muskelleistungen verschwenden.

Die Ausscheidung der Magnesiumsulfatlösung, die diuretisch wirkt, erfolgt auch beim Menschen nach dem einfachen Gesetz der vollständigen und möglichst raschen Elimination durch den Harn, der durch entsprechend hohe Konzentration die täglich infundierten Mengen in Lösung bringt. Eine Verdrängung von Calcium durch Magnesium, die den Antagonismus erklären sollte, ist nicht bemerkbar. Die freie Verteilung des Magnesiums — auch im tagelang infundierten Körper — ergibt keine Besonderheiten. Eine Speicherung im zentralen Nervensystem ist nicht nachweisbar und die Häute des Duralsackes sind offenbar nach beiden Richtungen für Magnesium nicht durchlässig.

Literaturverzeichnis.

1. Hale, v. Froriep, Notiz. aus Natur u. Heilkunde 5. 1823.
2. J. v. Liebig, Annalen d. Chemie u. Pharmazie 1839, 1844, 1848.
3. H. Aubert, Zeitschr. f. ration. Med. v. Henle 1852, S. 225.
4. Buchheim, Archiv f. Physiol. Heilk. 1854.
5. Vulpian, Arch. de physiol. 2, 113. 1869.
6. Joljet et Cahours, Arch. de physiol. 2. 1869.
7. Hay, Journ. of Anat. and Physiol. 17, 512. 1883.
8. Leubuscher, Virchows Archiv 1886, S. 434.
9. S. Ringer, Journ. of Physiol. 7, 291. 1886.
10. Biedermann, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 82 III, 101. 1880.

11. J. Loeb, Festschr. f. Fick 1899, Decennial Publ. Univers. Chicago.
12. Locke, Zentralbl. f. Physiol. **8**, 166. 1894.
13. Erdheim, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **16**, 632. 1906.
14. Mayer, Carnegie Instit. Publicat. 1906, S. 47 und 1908, S. 102.
15. Bethe, Archiv f. d. ges. Physiol. 1909, S. 127 u. 219.
16. v. Hansemann, Virchows Archiv **94**, 221. 1916.
17. McCallum u. Vögtlin, Journ. of experim. Med. **11**, 118. 1909.
18. Porges u. E. Pribram, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 30.
19. S. J. Meltzer, Reprints of Studies Rockefeller Inst. for Med. research 1910 usw.
Zentralbl. f. Phys., Deutsche med. Wochenschr. 1909.
20. Binet, Rev. Méd. de la Suisse Rom. 1892.
21. Wicki, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 1906. Arch. intern. de Pharmacol. et de Ther. **21**. 1912.
22. Bardie, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 1907.
23. Guthrie u. Ryan, Amer. Journ. of Physiol. **26**, 329. 1910.
24. Hynthan u. Mitphiner, Journ. Amer. Med. Assoc. **55**.
25. Benda, Zeitschr. f. Biol. **63**. 1913.
26. Schütz, Wiener klin. Wochenschr. 1913, S. 745.
27. Mansfeldt-Bosanyi, Archiv f. d. ges. Physiol. **152**, 123. 1913.
28. Gensler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 317, 29.
29. Starkenstein, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **77**, 45. 1914.
Zentralbl. f. Physiol. 1914, S. 63.
30. Stransky, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 122. 1914.
31. W. Straub, Sep.-Abdr. Naturforscher-Vers. Münster 1912.
32. R. Höber, Deutsche med. Wochenschr. 1915, S. 51.
33. M. Cloetta, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte **45**, S. 64.
34. Ryan u. Guthrie, Amer. Journ. of Physiol. 1908, 440.
35. S. J. Meltzer, Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 15.
36. Th. Kocher, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte; Deutsche med. Wochenschrift 1914.
37. Stadler, Berliner klin. Wochenschr. 1914.
Weintraud, Berliner klin. Wochenschr. 1914.
38. W. Straub, Münch. med. Wochenschr. 1915.
39. Malcolm, Journ. of Physiol. **32**, 183. 1905.
40. L. B. Mendel u. S. R. Benedikt, Amer. Journ. of Physiol. **25**, 1. 1909.
41. Jos. Markwalder, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1916.
42. Jos. Böhm, Sitzungsber. d. Wiener Akad., math.-naturw. Kl. **71**, Abt. I. 1875.
43. O. Loew, Flora 1892 u. folg. Jahrg.; Landw. Jahrb. 1902—1914.
44. Stocklasa, Biochem. Zeitschr. **73**, 261. 1916.